

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 49

Travail du Service du Docteur CORDIER

Du mode d'action chez les asthmatiques et les emphysémateux de quelques médications (Atropine - Ephédrine - Adrénaline)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre VERRIÈRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplôme d'Hygiène et de Microbiologie

Ne le 27 Decembre 1905 à REIMS (Marne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

Du MODE d'ACTION
chez les ASTHMATIQUES et les EMPHYSEMATEUX
de QUELQUES MÉDICATIONS
(Atropine - Ephédrine - Adrénaline)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 49

Travail du Service du Docteur CORDIER

Du mode d'action chez les asthmatiques et les emphysémateux de quelques médications (Atropine - Ephédrine - Adrénaline)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre VERRIÈRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Ne le 27 Decembre 1905 à REIMS (Marne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE
Assesseur M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinales	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	TAORMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

[M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. COURMONT, *président* ; CORDIER, *assesseur* ;
DUMAS et REBATTU, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR VITAL COZE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL COURMONT

Professeur d'Hygiène

Médecin honoraire des Hôpitaux

Officier de la Légion d'honneur

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. L'excellence de son enseigne-
ment restera toujours présente à
notre mémoire. Nous lui exprimons
ici notre respect et notre reconnais-
sance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ V. CORDIER

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Après avoir été pour nous un Maître aimable et bienveillant, il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé dans son exécution. Ses précieux conseils nous ont permis de le mener à bien. Qu'il reste assuré de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUINET

Directeur de l'Ecole de Médecine de Reims

Il fut notre premier Maître dans l'art de la clinique médicale. L'accueil aimable qu'il nous a toujours réservé fut l'agrément de nos premières études.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES CHEFS ET A MES MAÎTRES MILITAIRES

Du MODE d'ACTION
chez les ASTHMATIQUES et les EMPHYSÉMATEUX
de QUELQUES MÉDICATIONS
(Atropine - Ephédrine - Adrénaline)

Introduction

Lorsque les travaux de Hess et de Eppinger furent connus du monde de la biologie et de la médecine, on avait déjà acquis la notion de l'antagonisme physiologique existant entre le système sympathique et le système parasympathique. Cet antagonisme physiologique était doublé, on le savait aussi, d'un antagonisme pharmacologique. Et c'est la méthode d'exploration pharmacologique que Hess et Eppinger appliquèrent à la clinique. A la suite de leurs investigations, ils construisirent deux syndromes cliniques opposés. Ils trouvèrent que certains sujets réagissent fortement à la pilocarpine et à l'atropine, substances à affinité parasympathique. Ces sujets ne réagissaient jamais fortement à l'adrénaline. D'autre part ils présentaient toute une série de symptômes traduisant l'excitation habituelle du nerf vague. Ce furent les sujets vagotoniques.

A côté de ces sujets, ils en trouvèrent d'autres réagissant fortement à l'adrénaline, substance sym-

pathicotonique au plus haut point. Ces sujets par contre ne réagissaient jamais fortement à la pilocarpine et à l'atropine. Comme ils leur trouvaient des symptômes d'excitation du sympathique, ils en firent les sympathicotoniques.

Ainsi pour Hess et Eppinger les individus pouvaient être rangés dans deux catégories, les sympathicotoniques et les vagotoniques. Allant plus loin, ils remarquèrent que nombre d'affections déjà connues et isolées s'accompagnaient de signes de vagotonie ou de sympathicotonie. Ceci les amena à faire jouer dans la pathogène des affections viscérales un rôle important au système sympathique. L'asthme fut dès lors rangé dans les affections vagotoniques.

Cette conception, telle que Hess et Eppinger la présentèrent, ne résista pas à l'épreuve des faits. On s'aperçut bientôt qu'un sujet déterminé n'était pas uniformément ou vagotonique ou sympathicononique. On s'aperçut vite qu'un même individu au cours des différentes périodes de sa vie, dans le courant même d'une journée, était tantôt sympathicotonique, tantôt vagotonique. On s'aperçut en même temps que les syndromes organo-végétatifs locaux étaient beaucoup plus fréquents que les syndromes généraux. Les perturbations purement fonctionnelles n'apparurent plus comme seules capables de troubler le système organo-végétatif, mais on vit qu'il était susceptible de manifester des troubles réactionnels en rapport avec des perturbations au niveau des viscères et des troubles dus à une lésion anatomique du système comme dans

Le cas des gastro et entéro-radiculites de Bouchut et Lamy. Enfin l'exploration pharmacodynamique donna aux nombreux expérimentateurs qui la pratiquèrent des résultats souvent contradictoires, en particulier un même sujet est parfaitement capable de réagir nettement à l'atropine, à la pilocarpine et à l'adrénaline.

Néanmoins, ces idées eurent le grand mérite de susciter de nombreuses recherches et de montrer le rôle très important que joue le système organo-végétatif dans la symptomatologie et la pathogénie de la plupart des affections organiques.

Ce sont ces idées qui nous ont guidé dans la conduite de ce travail. Nous avons recherché ce que donnaient les épreuves pharmacodynamiques chez des sujets choisis en dehors de toute affection particulière. Nous avons pratiqué les mêmes recherches chez quelques asthmatiques. C'est là un domaine déjà exploré et nous n'apportons que la contribution de quelques observations à des travaux déjà considérables. Enfin nous nous sommes adressés à des emphysémateux. Il nous a semblé que la recherche du tonus organo-végétatif de ces malades avait jusqu'ici peu tenté les auteurs. Nous avons voulu voir à la lumière de quelques observations, si l'on pouvait tirer quelques renseignements en comparant les résultats obtenus chez eux et chez les autres sujets.

En même temps nous avons rappelé les principales notions de pharmacologie acquises actuellement au sujet du sympathique. Ce qui semble s'en éloigner n'a été écrit que pour faciliter l'exposition du sujet.

En résumé nous n'avons voulu qu'apporter une modeste expérimentation dans un domaine encore peu exploré, sans prétendre toutefois à la mise au point d'un sujet si vaste et encore incertain, ni même à une révision bibliographique totale que, malgré tous nos efforts, nous avons l'impression d'avoir laissé parfois incomplète.

Historique

La connaissance des fonctions du sympathique remonte à une époque relativement très récente. Jusqu'à Claude Bernard, les progrès réalisés sont purement morphologiques. On arrive à préciser peu à peu la position, les limites du sympathique. La découverte des origines vraies du sympathique exerça longtemps la sagacité des anatomistes et diverses opinions se partagèrent tour à tour la faveur.

Les anciens, Galien et avec lui Vésale, Valsava, Eustachi, Morgagni font émaner le sympathique soit du trijumeau, soit de l'oculo-moteur externe, soit du pneumo-gastrique. Ensuite on en arrive à le trouver si particulier qu'on le considère comme un système autonome, absolument indépendant du système cérébro-spinal. C'est l'opinion de Winslow, Johnstone, Lecat, Petit. C'est surtout Bichat qui soutint cette opinion avec un talent incontestable.

Puis progressivement on en revient à une théorie voisine de celle de Galien. C'est Rioland et Pourrouf du Petit qui font du sympathique un nerf spinal ou médullaire; Lieutaud et Autenrieth qui le font naître de tous les nerfs spinaux. Actuellement l'his-

tologie nous a montré que les centres sympathiques se trouvent dans la moelle, le mésocéphale et l'écorce cérébrale.

Jusqu'à Claude Bernard l'histoire du sympathique est formée par une période surtout morphologique où domine le nom de Bichat. La physiologie reste très rudimentaire. Jusqu'à cette époque la doctrine des sympathies règne en maîtresse, c'est-à-dire la doctrine des corrélations physiologiques et morbides entre les organes. On fait du sympathique le support matériel de ces communications.

Claude Bernard par son expérience sur le sympathique cervical en 1852 et sur la corde du tympan ouvre une époque physiologique. Il étend le rôle du sympathique aux phénomènes très généraux de la nutrition.

Mais il nous faut signaler qu'en même temps de nouvelles découvertes allaient faire évoluer nos idées sur la vie organo-végétative. En 1855, en effet, Claude Bernard, à l'occasion de sa découverte de la fonction glycogénique du foie, prononce le premier le mot de sécrétion interne et en établit du premier coup la notion. Mais il donne aux sécrétions internes un rôle surtout plastique, de reconstitution des tissus, de construction du sang. C'est Brown-Séquard qui montrera par ses travaux sur les surrénales le rôle antitoxique des sécrétions internes. En 1901, la découverte de l'adrénaline par Takamine prouve la réalité des hormones et c'est dans ce sens que se sont poursuivies les recherches jusqu'à nos jours, montrant dans les glandes vasculaires sanguines et leurs produits

de sécrétion un mode chimique de relation entre les organes, mécanisme doublant le mécanisme nerveux.

D'autre part, la pharmacologie, née vers le milieu du XIX^e siècle, faisait de grands progrès depuis qu'on l'avait placée sur le terrain physiologique et c'est là encore l'œuvre de Claude Bernard. Pelletier et Caventou, par la découverte de nombreux alcaloïdes, élargirent considérablement le champ des recherches.

Ces trois séries de découvertes, sympathiques, endocrinienne, pharmacologiques, vont permettre à l'école physiologique anglaise de bâtir un très vaste système pour expliquer la régulation de la vie organo-végétative.

C'est Langley et Gaskell (1847-1914) qui vont élargir le domaine du système qu'ils appellent autonome, c'est-à-dire, pour eux, soustrait à l'influence de la volonté et non indépendant du système cérébro-spinal, en lui adjoignant des fibres placés dans les nerfs crâniens. Ils affirmeront l'antagonisme physiologique et pharmacologique entre sympathique et parasympathique. Ils réuniront glandes endocrines et système nerveux organo-végétatif pour en faire un vaste système unique, le système neuro-glandulaire de la vie organo-végétative.

Enfin, au début du XX^e siècle les deux grands moyens d'exploration du sympathique en clinique sont mis au point. Ce sont en 1908 la découverte du réflexe oculo-cardiaque simultanément par Daguini

et Aschner et en 1909 les épreuves pharmacodynamiques proposés par Hess et Eppinger.

Dans les toutes dernières années c'est surtout la pathologie organo-végétative qui tend à enrichir son domaine.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

La pharmacologie générale du sympathique

Comme nous venons de le voir dans le rappel historique, la conception du système sympathique s'est considérablement modifiée et élargie depuis la fin du XIX^e siècle. Il faut dès maintenant abandonner la notion purement anatomique de sympathique pour la remplacer par une notion physiologique. C'est là le résultat des travaux anatomiques, physiologiques et cliniques parus dans ce dernier demi-siècle.

Aussi, dès le début de ce travail, est-il essentiel d'abandonner le terme de sympathique pour désigner tout le système envisagé; il ne s'applique qu'à

une partie de l'organe. Nous adopterons le terme d'organo-végétatif. C'est le plus commode dans l'état actuel de nos connaissances.

*
**

Le système organo-végétatif sera celui qui préside aux fonctions végétatives, fonctions d'entretien et de reproduction; en un mot celui qui préside à la nutrition des tissus, nutrition étant admis dans son sens le plus compréhensif possible.

Ainsi compris le système organo-végétatif comprendra deux parties essentielles, le sympathique et le parasympathique. Le parasympathique est réparti aux deux extrémités du crânio-rachis. Le parasympathique crânien sera formé d'appareils annexés au moteur oculaire commun, au facial et à l'intermédiaire de Wrisberg, au glosso-pharyngien; la plus grande partie du nerf pneumo-gastrique; et enfin on a décrit un appareil annexé au grand-hypoglosse. De son côté le parasympathique pelvien est constitué par le nerf érecteur, ses branches et ses plexus. Ces deux séries d'organes ont été réunies dans un même système parce qu'elles agissent physiologiquement dans le même sens.

Le sympathique proprement dit est formé essentiellement par les deux chaînes de ganglions disposées de chaque côté de la colonne vertébrale. Ces deux chaînes sont reliées aux nerfs rachidiens par des rameaux communicants blancs et gris. De ces chaînes partent des rameaux nerveux interrompus par des ganglions

et formant des plexus. Ces rameaux se terminent dans les différents organes.

C'est là une notion topographique grossière que l'on peut retenir uniquement pour fixer les idées. Mais les deux parties du système, sympathique et parasympathique, envoient leurs terminaisons dans tous les territoires de l'organisme. La topographie précédente ne préjuge donc en rien de leur physiologie. Les deux parties se rencontrent donc au niveau de la plupart des organes, là elles agiront en sens inverse, la résultante de cette action sera cet état d'équilibre que l'on considère comme l'habitus normal de l'organisme.



De nombreuses expériences avaient montré que des organes ou des fragments d'organes placés dans des conditions voulues, mais privés de toute connexion nerveuse avec l'organisme continuaient à manifester une activité motrice. Ce phénomène a été attribué à la présence dans les organes de systèmes qu'on a appelés les appareils organiques locaux et que l'on a rattachés au système organo-végétatif. Ces appareils sont de deux ordres, nerveux d'une part comme les ganglions du cœur, les plexus d'Auerbach et de Meissner dans l'intestin. Il s'agit là de cellules organo-végétatives en connexion avec le reste du système, mais en connexion lâche. C'est-à-dire qu'elles sont capables soit de fonctionner seules, soit de fonctionner sous l'influence d'une impulsion venue du reste du système.

D'autre part on a constaté l'existence d'un tissu dit tissu nodal, capable d'entretenir l'activité d'un organe. Ce tissu se rapproche du tissu musculaire par son histologie et du tissu nerveux par sa physiologie. C'est par exemple au niveau du cœur le nœud de Keith et Flack et le faisceau de His-Tarvara. Ce tissu existe d'ailleurs au niveau d'autres viscères. Il semble alors pleinement autonome.

A part le tissu nodal, l'autonomie du système organo-végétatif est une notion abandonnée. L'existence de centres sympathiques dans l'axe cérébro-médullaire, la même origine embryologique du système nerveux de la vie de relation et de la vie organo-végétative, ont démontré que ce dernier n'était pas un système séparé. Les ordres fonctionnels partent du système central et non des ganglions sympathiques. Il est simplement soustrait à la volonté mais non au système nerveux central.

Enfin, dernier stade d'élargissement, on a réuni au système organo-végétatif, le système des glandes endocrines. Un vaste complexe physiologique est ainsi réalisé auquel on donne le nom de système neuro-glandulaire de la vie organo-végétative.

*
**

Il nous reste maintenant à examiner rapidement les grandes fonctions organo-végétatives avant d'aborder les notions pharmacologiques. L'idée dominante de cette physiologie sera l'opposition entre les deux systèmes, le sympathique ayant une fonction très générale sur le métabolisme de tous les tissus,

c'est-à-dire une fonction surtout végétative, le système parasympathique ayant une fonction surtout organique en ce sens qu'il préside au fonctionnement des viscères. Et à un point de vue plus général encore le sympathique sera catabolique, c'est-à-dire qu'il accélère les échanges entre les tissus alors que le parasympathique sera anabolique en ce sens qu'il présidera aux fonctions de conservation et de reconstruction de l'organisme. Bien plus, là où les deux systèmes innervent en commun un territoire, leurs fonctions seront opposées, comme pour la pupille ou les muscles du tractus digestif.

A un point de vue très général on attribue au sympathique un rôle important dans le métabolisme cellulaire, l'absence de son action détermine sur les cellules les phénomènes connus sous le nom général d'atrophie. Indirectement, il réglerait les sécrétions. Il contrôlerait la fonction glycogénique, la chaleur animale. Avec plus de précision il provoque dans l'ensemble de l'organisme la vaso-constriction, l'érection des poils, la sécrétion sudorale.

Sur les appareils locaux, il dilate la pupille, détermine la saillie du globe oculaire; accélère le cœur et raccourcit la diastole; inhibe les muscles lisses du tube digestif tout en resserrant ses sphincters; contracte l'utérus et les sphincteurs génitaux.

Le parasympathique de son côté amène le rétrécissement de la pupille, provoque les sécrétions lacrymales, naso-pharyngées, salivaires, contracte les muscles intestinaux, bronchiques, vésicaux. Il ralentit le cœur. Enfin il a une action de vaso-dilatation

sur les vaisseaux. Cette vaso-dilatation s'exercerait par inhibition et ce serait encore là une des grandes caractéristiques du système organo-végétatif. Mais si de nombreux faits rendent vraisemblable l'existence de nerfs inhibiteurs, leur existence n'est pas prouvée d'une façon absolue.

*
**

L'édifice physiologique organo-végétatif ainsi conçu semblait définitivement acquis lorsque des faits nouveaux sont venus s'inscrire en défaut. Tout d'abord, au cours des sympathectomies pratiquées pendant la guerre, Leriche a pu constater que le sympathique avait un rôle indiscutable dans le maintien du tonus musculaire. Mais d'autre part, si l'on constatait des résultats thérapeutiques heureux, les phénomènes physiologiques que l'on pouvait attendre ne se produisaient pas. En particulier, jamais, au cours d'une opération sur le sympathique, on n'obtenait de paralysie vaso-motrice, il était impossible de saisir des nerfs vaso-dilatateurs, tout se passait comme s'ils n'existaient pas. Les phénomènes vaso-moteurs constatés s'étendaient aux quatre membres. Il fallait alors admettre que les réflexes vaso-moteurs ne passaient pas par les centres sympathiques. Pour concilier ces faits, Leriche est alors amené à admettre que les phénomènes vaso-moteurs se produisent grâce à plusieurs sortes de réflexes, les uns se passent dans les centres périphériques intra-muraux, les autres sont plus longs et plus complexes et assurent l'harmonie entre les diverses circulations locales.

*
**

Nous allons maintenant étudier à un point de vue général la pharmacodynamie du sympathique. Classiquement nous retrouvons encore ici l'antagonisme entre sympathique et parasympathique. Nous verrons si la substance pharmacodynamique, que l'on a comparée à un bistouri infiniment délicat, sera en mesure de nous donner la clef du problème organo-végétatif. En effet on a coutume de dire que de nombreuses substances agissent avec électivité sur l'un ou l'autre des deux systèmes. Certaines agissent en excitant, d'autres en paralysant l'une des deux parties de l'appareil nerveux organo-végétatif. L'action paralysante sur l'une aurait le même effet que l'action excitante sur l'autre. L'affinité de ces substances est d'ailleurs totale ou partielle.

Nous avons utilisé au cours de ce travail les principales substances indiquées par Eppinger et Hess, Pilocarpine, Atropine, Adrénaline. Nous y avons adjoint l'Ephédrine, une substance nouvelle, afin de comparer ses effets à ceux de l'adrénaline. Nous réservons pour les chapitres suivants l'étude de l'adrénaline et de l'éphédrine. Nous allons examiner l'action de la pilocarpine et de l'atropine.

On a coutume de dire que la pilocarpine excite le parasympathique. Une injection sous-cutanée de 0 gr. 01 de pilocarpine fait sentir ses premiers effets au bout de quelques minutes. A ce moment apparaît de la rougeur de la face avec sensation de tension de la tête. La salive coule abondamment, la sueur ruisselle, tandis que les glandes lacrymales, nasales, trachéales, bronchiques sécrètent avec abondance.

Sur la circulation, la pilocarpine détermine un ralentissement des battements cardiaques, une baisse légère de la tension et de la vaso-dilatation périphérique.

Sur l'œil affaiblissement passager de la vision, de l'accommodation et tout à la fin du myosis.

Les muscles bronchiques se contractent énergiquement.

L'action de la pilocarpine donne lieu, on le voit, à la plupart des actions parasympathiques, mais elle met en évidence un fait extrêmement curieux, c'est que la sudation est un phénomène physiologiquement sympathique, mais pharmacologiquement, elle se comporte comme un phénomène parasympathique.

L'atropine de son côté paralyse le parasympathique, elle devra donc produire des effets inverses.

Le phénomène le plus connu et le plus utilisé est son action sur l'œil. Elle consiste en une mydriase avec paralysie de l'accommodation. Il se produit aussi de la pâleur de la muqueuse et une diminution de l'impressionnabilité de la rétine. La tension intra-oculaire est augmentée.

Sur le cœur, après une courte période de ralentissement des battements, on observe une accélération. La pression sanguine reste élevée. Au niveau des vaisseaux, rétrécissement des artérioles.

La respiration est accélérée.

Un des effets les plus nets consiste dans la sécheresse et la rougeur de la bouche et du pharynx avec arrêt de la sécrétion salivaire.

Il peut y avoir de la diarrhée.

La vaso-constriction amène la pâleur de la peau.

La sécrétion sudorale est arrêtée.

Ce sont là deux exemples entre de très nombreux, parmi les substances actives sur le sympathique. De très nombreux alcaloïdes possèdent des affinités pour le sympathique, mais en dehors de ces substances le plus souvent végétales on a fait intervenir les corps les plus variés; les différents produits ingérés au cours de l'alimentation ou accidentellement ingérés; enfin, même les ions atmosphériques de toute nature. Cette dernière idée n'est pas une pure hypothèse et nous pouvons même citer l'action de certains d'entre eux tels que le calcium et le potassium, qui ont l'un une action sympathico-tonique, l'autre une action inverse.

D'autre part de nombreuses substances qui prennent leur origine dans l'organisme ont une action sur l'appareil organo-végétatif. Essentiellement ce sont les produits des glandes à sécrétion interne. Même, et c'est là pour Danielopolu une des facteurs les plus importants dans la physiologie du système organo-végétatif, le milieu intérieur de l'organisme a une action sympathique et parasympathique habituelle, par toute une série de corps qu'il contient. Nous citerons les principaux, adrénaline, choline, cortico-surrénale, ion calcium, ion potassium. C'est ce qu'il appelle l'amphotropisme normal du milieu circulant.

Il nous faut y ajouter les produits nés du métabolisme au cours des états pathologiques, les produits

microbiens, qui détermineront comme au cours des expériences pharmacodynamiques des états d'hyper-sympathicotonie ou d'hyposympathicotonie.

Dans le mode d'action de ces substances, on s'est longtemps borné à dire que certaines agissaient en excitant l'un ou l'autre des systèmes ou en le paralysant. On admettait qu'il existe au niveau de chacun des systèmes un certain tonus, c'est-à-dire un état d'excitation propre, le conflit entre les deux tonus déterminant l'équilibre que l'on considérerait comme l'état normal. La substance pharmacologique agissait en augmentant ou diminuant le tonus de l'un ou de l'autre des systèmes.

Nous sommes un peu plus avancés à l'heure actuelle au sujet du mode d'action intime des substances. Tout l'abord on a pu préciser le siège de cette action. Il se trouve soit sur la cellule nerveuse elle-même, soit sur l'articulation entre deux neurones, sur le synapse. Plus l'action de la substance est précise et plus son lieu d'action est périphérique. C'est le cas pour l'adrénaline, l'atropine qui agissent sur le synapse neuro-tissulaire. Un synapse est constitué par la terminaison d'un cylindre axe, les dendrites d'une autre cellule et une substance ou tout au moins une membrane interposée entre les deux éléments. L'ensemble constitue un système colloïdal et réagit aux modifications physico-chimiques du milieu circulant.

Que se passe-t-il à ce niveau? La biophysique et la

biochimie commencent à nous en donner une idée. Pour certains il s'agirait d'une combinaison chimique. D'autres font intervenir une théorie physique. La substance interposée à la cellule nerveuse et au tissu varierait dans sa perméabilité à l'influx nerveux par suite de son état électronique propre. La substance pharmacodynamique n'agirait qu'en modifiant cet état. De nombreux arguments militent en faveur de cette théorie. En particulier l'action pharmacodynamique de certains ions que nous avons rappelée plus haut, le fait que certains ions comme le potassium ou le calcium sont indispensables au fonctionnement de certains organes.

De nombreux facteurs interviennent dans l'action des drogues; le mode d'administration et surtout le régime d'élimination, la dose, l'état fonctionnel de l'organe. Enfin plus intimement dans l'intérieur de l'organisme, les substances s'accumulent dans certaines cellules pour lesquelles elles ont une affinité particulière, et à partir du moment où dans une cellule la dose introduite manifeste sa présence par des actions physiologiques, les apports suivants de substance auront une action infiniment plus intense.

*
**

Les lois classiques de la pharmacodynamie et en particulier la grande loi de l'antagonisme pharmacologique doublant et renforçant celle de l'antagonisme physiologique n'a pas manqué d'être critiquée tout au moins comme on la comprenait jusqu'ici.

Danielopolu s'est élevé contre les méthodes phar-

macologiques habituelles employées en neurologie végétative. Tout d'abord il rejette la voie d'introduction hypodermique, disant que l'absorption se fait d'une façon trop irrégulière et il ne retient que la voie intraveineuse. Cette affirmation nous semble bien rigoureuse. Comme nous avons pratiqué nos épreuves, c'est-à-dire en recherchant les effets physiologiques dix minutes après l'injection, il nous semble difficile que la substance sous le volume de 1 cm³ ne soit pas absorbée. Le régime d'élimination nous semble à ce sujet beaucoup plus important.

Plus fondées semblent ses critiques sur l'action antagoniste des substances. Pour lui toutes les substances sont amphotropes à prédominance sympathique ou parasympathique, la prédominance n'apparaissant qu'avec une dose déterminée. Les petites doses seraient amphotropes à prédominance parasympathique, les grandes doses amphotropes à prédominance sympathique, et ceci chez l'homme. Car, et c'est une idée qui nous semble des plus fondées, Danielopolu proteste contre la tendance à conclure des effets constatés chez l'animal à ceux qui se produisent chez l'homme.

Ce sont des conceptions qui expliqueraient bien des faits d'expérience qui étaient restés obscurs jusqu'ici. C'est ainsi que Petzetakis avait déjà signalé en 1916 une phase stimulatrice de l'atropine, c'est-à-dire une phase d'action pendant laquelle l'atropine exciterait le vague avant de le paralyser. Bien des faits du même ordre se constatent journellement. Nous-mêmes dans nos résultats n'avons pu faire le départ

net entre ce qui relevait de la sympathicotomie ou de la parasympathicotomie dès que l'on s'adressait à des tests un peu précis.

Enfin nous terminerons en signalant l'importance particulière qu'a prise la pharmacologie du sympathique, par le fait que les épreuves pharmacodynamiques sont passées dans le domaine de l'exploration clinique du système organo-végétatif. Eppinger et Hess qui sont les promoteurs de cette méthode avaient rangé les sujets en deux catégories. Les uns sensibles à la pilocarpine et à l'atropine étaient des vagotoniques, les autres sensibles à l'adrénaline étaient des sympathicotoniques. Avec la multiplication des expériences la question est apparue beaucoup plus complexe. Tout d'abord une épreuve pharmacodynamique saisissant le tonus d'un individu à un moment donné est insuffisante pour décider de sa constitution vagotonique ou sympathicotonique. Rien n'est variable comme le tonus organo-végétatif avec les moments de la journée, et même avec des périodes plus longues. En effet, la plupart des sujets ont une prédominance vagotonique, mais à certaines périodes de leur vie ils peuvent devenir sympathicotoniques. D'autre part, les syndromes locaux sont beaucoup plus fréquents que les syndromes généraux et l'exploration pharmacologique est dans ce cas souvent impuissante à les déceler.

Les mêmes raisons expliquent les déconvenues de beaucoup d'expérimentateurs dans la thérapeutique organo-végétative.

Les résultats que nous avons obtenus au cours de

nos expériences nous ont confirmé dans ces idées. M. Cordier nous ayant suggéré l'idée de pratiquer des épreuves pharmaco-dynamiques, nous avons pu recueillir dans son service un certain nombre d'observations.

Sur ses indications nous avons procédé de la façon suivante. Nous commençons par prendre le pouls, la tension artérielle et le réflexe oculo-cardiaque d'un sujet. Nous lui faisons une injection sous-cutanée d'une substance pharmacologique et nous pratiquons de dix minutes en dix minutes, pendant une demi-heure, les mêmes mesures que précédemment.

Nous avons employé pour chaque sujet quatre substances différentes, la pilocarpine à la dose de 1 centigramme, l'atropine à la dose de 1 milligramme, l'adrénaline à raison de un demi-milligramme et l'éphédrine cinq milligrammes, ce qui est une dose faible. Nous avons ainsi pratiqué quatre épreuves chez chaque sujet.

Nous publions les résultats de cette première série d'investigations dans un tableau qui se trouve à la fin de la première partie.

Comme nous faisons quatre épreuves à un même malade à quelques jours d'intervalle, nous avons pu nous convaincre des variations du tonus végétatif chez un même sujet. Certains effets se sont manifestés avec régularité, comme la sudation et la salivation après l'injection de pilocarpine. Nous avons trouvé peu de réflexes oculo-cardiaques exagérés et dans ces cas ils l'étaient peu et ne le restaient pas. C'est ainsi que le malade F..., le jour de l'injection de pilocarpine aurait pu passer pour un petit vagotonique avec son ré-

flexe oculo-cardiaque légèrement exagéré, mais deux jours après, lors de l'injection d'atropine, son réflexe primitif était insignifiant. Les variations obtenues dans nos chiffres de pouls, tension artérielle et réflexe oculo-cardiaque dans une même épreuve, ont été peu marquées. Elles se sont produites dans des sens variables, souvent inattendus. .

Seul le malade D se rapprochait beaucoup de la constitution sympathicotonique par son réflexe inversé et sa réaction violente à l'adrénaline.

Un fait a particulièrement retenu notre attention, c'est la baisse de tension légère provoquée par l'éphédrine. C'est là un phénomène très intéressant sur lequel nous nous proposons de revenir au chapitre III.

*
**

En somme, si la pharmaco-dynamie du système organo-végétatif est bien connue dans ses grandes lignes, de nombreux points de détail restent encore obscurs du fait de la complexité du système et de l'intrication de ses deux grandes parties constitutantes au niveau des différents territoires de l'organisme.

CHAPITRE II

La pharmacologie du sympathique et les produits endocriniens

On a l'habitude, à l'heure actuelle, de rattacher au système nerveux organo-végétatif, le système des glandes endocrines pour en former un autre appareil général, le système neuro-glandulaire. Ce sont les rapports réciproques de ces deux séries d'organes que nous nous proposons d'examiner dans ce chapitre. Nous pouvons le dire dès maintenant, de nombreux arguments plaident en faveur de cette conception, tout au moins pour cette série de glandes, qui forment le système adrénalinogène. Mais pour les autres organes à sécrétion interne la question est beaucoup moins avancée et l'on ne peut guère admettre à l'heure actuelle que des rapports très généraux de réciprocité.

I. — Une première difficulté nous attend au seuil de ce chapitre et elle n'est pas des moindres. C'est de LIMITER LE DOMAINE ENDOCRINIEN. En effet, en principe,

toute cellule est endocrine en ce sens qu'elle rejette dans le milieu intérieur de nombreux produits. Souvent ces produits auront une action sur d'autres organes. Je n'en veux pour exemple que le CO_2 qui va exciter le centre respiratoire. Mais c'est là un produit de déchet, ce ne sera pas comme nous allons le voir une sécrétion interne.

Tel n'est pas d'ailleurs le but de notre chapitre de donner une *définition de la glande endocrine*. Pour fixer les idées nous nous arrêterons aux conditions que Gley a fixées pour qu'un organe soit une glande à sécrétion interne. Ces conditions sont au nombre de trois; les voici dans les propres termes employés par Gley :

« 1° Les glandes sans conduit excréteur sont pénétrées par de nombreux vaisseaux sanguins et leurs éléments cellulaires sont ordonnés par rapport aux vaisseaux efférents.

2° On doit pouvoir déceler chimiquement dans le sang veineux de ces organes un produit spécifique.

3° Le sang veineux de ces organes doit posséder des propriétés physiologiques qui se manifestent quand on l'injecte en quantité suffisante à un autre animal. »

La troisième condition, tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances, est pour Gley la plus importante c'est celle qu'il nomme la condition physiologique, quand elle existe elle est même suffisante à elle seule.

D'autre part, Gley donne aux produits de sécrétion interne un nom nouveau, celui d'harmozone, du grec *ἀρμόζω* : régler, diriger. Il veut dire par là que ces substances ont une part sur le contrôle et la direction

de certaines actes physiologiques. Ce terme est dans son esprit plus général que celui d'hormone, car il ne préjuge ni du sens de l'action, ni de sa durée. En particulier, il s'applique à ces substances qui ont une action sur le développement général de l'organisme, substances dites morphogénétiques.

On peut dire, dès maintenant, qu'il existe toute une série de glandes qui répondent aux conditions d'une glande endocrine. Il est impossible à l'heure actuelle d'en donner une énumération.

Nous étudierons tout d'abord les rapports entre le système organo-végétatif et le système adrénalinogène. C'est l'exemple le mieux étudié et c'est le plus typique.

II. — Tout d'abord on sait que dans la GLANDE SUR-RÉNALE, seule la médullo-surrénale possède la propriété de sécréter de l'adrénaline, mais qu'il existe dans l'organisme d'autres organes doués de la même propriété. Ce sont principalement les corps juxta-aortiques, petits organes parenchymateux situés dans le tissu conjonctivo-adipeux en avant de l'aorte et des iliaques primitives. Ces organes sont formés de cellules analogues à celles de la médullo-surrénale. On les appelle encore paraganglions pour marquer leur parenté avec les ganglions sympathiques. L'ensemble médullo-surrénales et paraganglions forme ce qu'on appelle le système chromaffine ou système adrénalinogène. Il présente avec le sympathique des rapports étroits.

Ce sont d'abord des *rapports embryologiques*. En effet, cellule chromaffine, et cellule sympathique déri-

vent de la même ébauche nerveuse embryonnaire. L'une et l'autre cellules dérivent d'une même cellule indifférenciée, mais non l'une de l'autre, de sorte que « les cellules de ces organes (organes adrénalinogènes) sont donc, non les descendantes, mais les sœurs des cellules nerveuses sympathiques » (Policard).

En second lieu, *histologiquement*, on trouve dans les organes chromaffines des cellules ganglionnaires sympathiques, ce qui n'a pas lieu de nous étonner, étant donnée leur origine commune.

Et enfin surtout il y a un *rapport physiologique*. C'est là le plus important. Car toutes ces cellules chromaffines sécrètent de l'adrénaline, or « l'adrénaline constitue un véritable sympathique chimique » (Policard). C'est ce que nous allons voir par l'étude des propriétés pharmaco-dynamiques de l'adrénaline.

Ces propriétés doivent être interprétées car elles ne se manifestent pas de la même façon sur l'animal normal ou sur les organes isolés. Sur l'appareil cardiovasculaire elle a une action vaso-constrictive et hypertensive.

La vaso-constriction est facile à mettre en évidence par application d'une solution d'adrénaline sur une muqueuse comme la conjonctive que l'on voit immédiatement pâlir. Cette action s'exerce sur tous les vaisseaux, artères, veines, capillaires. Sur l'animal vivant une injection intraveineuse d'adrénaline déterminera de la vaso-constriction, surtout dans le domaine des nerfs splanchniques, alors qu'au niveau du cerveau, du cœur, des poumons, il y aurait dilatation des vaisseaux. Cette dilatation s'expliquerait par l'élévation de pression générale, car si l'on plonge des

fragments d'artères de ces organes dans une solution adrénalinée on observe une vaso-constriction.

La rate se rétracte énormément et d'une façon très durable. Mais cette rétraction serait due non seulement à la vaso-constriction mais aussi à la contraction des fibres trabéculaires. C'est cette contraction de la rate qui, en chassant de nombreux globules blancs, déterminerait l'augmentation de leur nombre dans le sang.

D'autre part, la vaso-constriction s'exerce d'une façon plus ou moins variée dans certaines régions de l'organisme et suivant la dose. Sur l'intestin, à la dose habituelle, il y aurait vaso-constriction, mais vaso-dilatation à dose faible. Sur les membres, dilatation des vaisseaux, des muscles avec constriction des téguments à la dose habituelle; vaso-constriction de tous les vaisseaux à dose élevée. Sur la région bucco-faciale on observe de la rougeur des lèvres, de la muqueuse des joues, des gencives, mais de la pâleur de la langue. Or c'est là l'effet produit par l'excitation du bout périphérique des sympathiques. C'est un argument en faveur du mécanisme d'action dont nous parlerons tout à l'heure. Enfin, sur le corps thyroïde il y aurait vaso-dilatation.

L'action hypertensive expliquée habituellement par la vaso-constriction périphérique n'est guère mise en doute à l'heure actuelle. Elle s'accompagne sur le cœur *in situ* d'un ralentissement des battements, mais d'une accélération après vagotomie bilatérale, c'est-à-dire après que le cœur a été soustrait à l'influence frénatrice du nerf pneumogastrique. Sur le cœur isolé il y a accélération et augmentation d'énergie des

battements. Il y a donc une action directe sur le cœur, mais on n'est pas d'accord actuellement pour savoir si l'adrénaline agit sur le muscle lui-même, sur les terminaisons nerveuses ou sur les ganglions. Quoi qu'il en soit, il semble cependant que l'adrénaline agirait directement sur les origines du vague entraînant de la brachycardie laquelle serait produite aussi directement par l'hypertension.

Sur *le sang*, l'adrénaline aurait une action hémolytique et accroîtrait la coagulabilité. L'augmentation du nombre des globules blancs serait due au mécanisme que nous avons analysé plus haut.

L'amplitude des mouvements respiratoires est diminuée.

Les *muscles bronchiques* subissent une action d'inhibition. Mais où cette action est particulièrement sensible, c'est sur le tube digestif. Les mouvements péristaltiques de l'intestin sont arrêtés. Par contre, les spincters pylorique, iléocolique, anal interne se resserrent.

Au *niveau de l'œil*, mydriase, protrusion du globe oculaire, élargissement de la fente palpébrale.

Il y a érection des poils.

L'action sur les *glandes digestives* est la même que celle du sympathique.

L'adrénaline enfin augmente le métabolisme basal, exagère les échanges respiratoires.

Elle provoque presque toujours de l'hyperglycémie, parfois de la glycosurie.

III. — COMMENT SE COMPORTE L'ADRÉNALINE DANS L'ORGANISME NORMAL. — Il est fort probable que les

deux organes sympathique et adrénalinogène collaborent à la même fonction. D'une part, la sécrétion d'adrénaline est déterminée par l'excitation des nerfs grand et petit splanchniques. Mais d'autre part, l'adrénaline ainsi mise en circulation agira pour modifier le tonus du système sympathique. Par exemple lorsqu'il se produit de l'hypotension, l'adrénaline est sécrétée en plus grande quantité. Mais celle-ci agissant sur le sympathique va produire de l'hypertension, laquelle, à son tour, diminuera la sécrétion d'adrénaline. De sorte que « mécanisme nerveux et adrénalinique... obéissent à la même condition provocatrice, le trouble vasculaire à compenser » (Tournade, in *Traité de Physiologie*, Roger et Binet).

En quel point précis de l'organisme agit l'adrénaline. Essentiellement, par action périphérique. Mais elle ne peut agir sur la fibre musculaire elle-même car elle ferait contracter les unes et relâcherait les autres. Il est normal de penser qu'elle agit sur le sympathique puisqu'elle reproduit son action. Et pourtant elle continue à agir sur des organes privés de leur innervation. C'est pourquoi, à l'heure actuelle on admet qu'elle se fixe sur la substance d'union interposée au nerf et à l'élément cellulaire, la substance intermédiaire de Langley.

Une question beaucoup plus importante se pose, celle de savoir s'il existe une *adrénalinémie physiologique*, autrement dit l'adrénaline a-t-elle dans l'organisme une fonction habituelle. Si oui, les rapports entre sympathique et adrénaline paraîtront beaucoup plus étroits. La collaboration avec le sympathique s'exercerait constamment pour maintenir le tonus vas-

culaire, le taux de la glycémie et l'équilibre tonique de la musculature digestive.

La question est encore très controversée à l'heure actuelle. Pour Gley l'adrénaline ne serait produite et n'agirait que dans certaines conditions. Tournade, de son côté, après de nombreuses expériences pratiquées sur deux chiens en anastomose surrenalo-jugulaire, est fermement partisan de l'existence d'une adrénalinémie physiologique. Nous nous permettrons de dire que ses résultats entraînent de très fortes présomptions.

IV. — L'étude de la question DES RAPPORTS DU SYMPATHIQUE AVEC LES AUTRES GLANDES à sécrétion interne est loin d'être aussi poussée.

L'hypophyse en particulier pose un problème extrêmement complexe. Primitivement, des troubles tels que la polyurie, la glycosurie, le syndrome adipo-génital avaient été attribués à des lésions de l'hypophyse. Mais des travaux récents semblent montrer qu'ils sont dus à des lésions de la région infundibulo-tubérienne. Cette découverte a jeté une grande obscurité sur le rôle de l'hypophyse. On a bien extrait de celle-ci une substance, la rétropituitrine, qui, injectée à des animaux, a révélé une action partiellement sympathicotonique et parasymphaticotonique. Mais les conclusions à ce sujet ne peuvent être poussées plus loin.

Le rôle de la *thyroïde* est mieux connu. On en a extrait un produit, l'iodothyline, également sympathicotonique et parasymphaticotonique d'une façon partielle. Et surtout la pathologie a éclairé d'une façon

très nette le rôle de la thyroïde. On sait, en effet, que la maladie de Basedow, accompagné d'un hyperfonctionnement du corps thyroïde, se révèle par des symptômes d'ordre sympathique. Il semble donc bien que les produits déversés dans le sang par la glande thyroïde aient une action sympathicotonique. D'autre part, l'influence du système nerveux sur la glande est nette. La thyroïde reçoit une innervation surtout sympathique. Des expériences portant sur l'excitation du sympathique ont provoqué des hypertrophies du corps thyroïde. Enfin, des auteurs ont signalé l'existence de maladies de Basedow primitivement sympathiques.

Enfin, il nous faut citer la *choline* extraite des cortico-surrénales, dont l'action hypotensive serait marquée avec action parasympathicotonique générale; la sécrétion interne du pancréas dont l'action serait analogue et qui est utilisée en clinique.

Il n'en reste pas moins que, sauf pour les surrénales, nos connaissances pharmaco-dynamiques sur les extraits ou sur les hormones des glandes à sécrétion interne sont obscures, sinon rudimentaires.

Quoi qu'il en soit, de nombreux auteurs ont voulu associer le système des glandes endocrines au système nerveux organo-végétatif. Il y aurait, en effet, des glandes dont la sécrétion serait sympathicotrope, d'autres à sécrétion parasympathicotrope, le tout formant un système comparable au système organo-végétatif. Il y aurait entre les deux, action de réciprocité, mais non subordination; les deux systèmes collaborant aux mêmes fonctions par deux mécanismes différents, l'un nerveux, l'autre humoral. Que reste-

t-il de ces discussions? C'est qu'il existe à coup sûr une mode de corrélation entre les cellules de l'organisme, autre que la corrélation nerveuse. C'est un fait extrêmement important en biologie.

Néanmoins, la conception neuro-glandulaire du système organo-végétatif est encore discutée; elle réunit de nombreux arguments en sa faveur, on peut lui objecter d'autres faits. Nous la considérerons comme une hypothèse audacieuse et séduisante.

CHAPITRE III

La pharmacologie du sympathique et la chimie

Tous les auteurs s'accordent pour dire que l'action des substances pharmaco-dynamiques s'exerce au niveau des synapses sur une substance particulière appelée tissu myoneural de jonction par Froehlich et qu'on peut considérer comme la substance réceptive de Langley. Mais leur mode d'action est expliqué essentiellement par deux théories; nous l'avons vu au premier chapitre. L'une d'elles, théorie chimique, inspirée des idées d'Ehrlich, considère la substance protoplasmique comme un noyau chimique dont les crochets, jouant le rôle d'haptophores, retiendraient les substances pharmaco-dynamiques. En un mot, il se produirait une simple réaction chimique, modifiant la nature de l'influx nerveux.

I. — Quelle que soit la réalité de cette théorie, la CONSTITUTION CHIMIQUE DE LA SUBSTANCE PHARMACODYNAMIQUE a une grosse importance dans son action,

soit qu'elle agisse pour déterminer une réaction purement chimique, soit qu'elle confère au corps des propriétés physiques particulières. C'est cette étude qui va faire le fond de notre troisième chapitre.

a) Tous les composés organiques ou presque ont une action sur l'organisme animal. Les perturbations provoquées seront complexes, que cette complexité soit due à la complexité même de la molécule du corps agissant, ou qu'elle soit due à des actions connexes. C'est le cas pour les substances pharmacodynamiques que nous avons employées. Ce sont des alcaloïdes dont la molécule contient de nombreuses fonctions chimiques juxtaposées, dont l'action s'ajoute ou se contrarie.

En effet, l'étude des molécules de nombreux corps a montré qu'à des fonctions chimiques déterminées correspondaient des actions physiologiques particulières. Oswald a déjà pu tirer une loi générale dans laquelle il range les corps organiques en trois grandes catégories. Les corps de la série grasse sont tous sédatifs du système nerveux central; les corps de la série du benzène sont toxiques, ils renferment tous les antiseptiques et les antipyrétiques; les corps possédant une fonction amine sont des excitants du système nerveux central, ce sont des corps tétanisants. Dans un composé complexe, dont la molécule comporte de nombreuses fonctions chimiques, son effet sera « la résultante de l'action d'un nombre plus ou moins grand de fonctions. Les unes peuvent être annihilées, les autres prédominent » (Hugounenq et Florence).

b) D'autre part, la constitution chimique de la

substance agissante n'est pas seule en jeu. C'est qu'en effet « toute action pharmaco-dynamique est la résultante du conflit entre un composé chimique, artificiellement introduit, et la substance vivante » (Hugou-nenq et Florence). Une fois la substance arrivée au contact de la cellule, il faut qu'elle y pénètre. Or elle est arrêtée par une membrane que les histologistes considèrent comme une modification de la substance protoplasmique. Cette modification est produite par la présence de lipoïde à son niveau. Suivant l'état de cette membrane la substance pénétrera ou ne pénétrera pas.

A l'intérieur du corps cellulaire, elle va se trouver en présence du protoplasma, autre complexe chimique; celui-là à peu près entièrement inconnu. Nous en sommes alors réduits à des hypothèses et c'est ce qui jette une si grande obscurité sur ce problème.

c) Toute une série de substances agissent avec électricité sur le sympathique, l'atropine, la pilocarpine, l'adrénaline. Cette dernière est la substance sympatho-mimétique par excellence. Son action correspond à la présence dans la molécule d'une série de fonctions chimiques qui toutes exaltent les propriétés sympatho-mimétiques.

d) Chimiquement l'*adrénaline* est une méthyl-amino-oxéthyl-pyrocatechine. La fonction amine lui confère des propriétés vaso-constrictives, dont l'effet est accru par la séparation de l'azote grâce à deux radicaux carbonés et deux seulement et par la méthylation de l'azote aminé. L'alcool secondaire exalte aussi le pouvoir sympatho-mimétique. Il confère à la molécule le pouvoir rotatoire, créant ainsi une adrénaline

droite et gauche et une racémique. Ceci nous montre l'importance de la structure stéréo-isomérique des corps, car l'adrénaline gauche est extrêmement active alors que la droite ne l'est presque pas.

Surtout, l'adrénaline est un diphénol. Elle possède le noyau de la pyrocatechine ce qui lui confère les propriétés sympatho-mimétiques maxima. La fonction phénol a une importance considérable. C'est à elle qu'il faut attribuer les différences existant entre l'adrénaline et un autre corps qu'on lui a trop longtemps comparé, l'éphédrine. L'éphédrine, en effet, ne possède pas de fonction phénolique. Son oxhydrile est fixée sur la chaîne latérale et l'amine est méthylée une fois. Toutes ces raisons font prévoir que l'éphédrine ne sera pas vaso-constrictive. Enfin l'éphédrine naturelle possède le pouvoir rotatoire et on a obtenu par synthèse un racémique de l'éphédrine. Ce corps est connu sous le nom d'éphétonine. Nous ne sommes pas encore nettement fixé sur les actions comparatives des deux substances.

e) *L'éphédrine* est un alcaloïde tiré des arbrisseaux du genre Ephédra qui vivent en Russie et surtout en Chine. D'une façon générale, les auteurs ont surtout étudié son action sur les vaisseaux et la tension et ils n'hésitent pas à en faire une substance vaso-constrictive et hypertensive. Cependant, les auteurs admettent que cette action est bien inférieure à celle de l'adrénaline et il faudrait pour la produire des doses considérables. Personnellement, aux doses que nous avons employées nous n'avons constaté ni action vaso-constrictive, ni action hypertensive. Contrairement à l'adrénaline, l'éphédrine administrée par la bouche

conserve son effet physiologique, c'est pourquoi cette action avait paru tout l'abord intéressante, l'éphédrine devant être un succédané commode de l'adrénaline.

Dans les expériences faites pour mettre en évidence son action directe sur le cœur, l'éphédrine a montré en général un effet d'accélération et de dépression. Ce n'est donc pas contrairement à l'attente un toni-cardiaque et là encore son action n'est pas très comparable à celle de l'adrénaline.

Quoi qu'il en soit, l'éphédrine se comporte comme un excitateur partiel du système sympathique, mais certaines de ses fonctions semblent relever aussi du parasympathique. C'est ainsi qu'elle dilate la pupille, exagère le tonus et le péristaltisme de l'intestin et de l'estomac, produit une leucocytose tardive, élève le métabolisme basal, exagère les contractions de l'utérus, stimule les sécrétions salivaire, sudorale et même lymphatique.

Et surtout enfin elle relâche la musculature bronchique. Cette action a été peu étudiée encore, moins à coup sûr que l'action vaso-constrictive. Et pourtant elle semble plus nette. Sur des animaux en état de broncho-spasme expérimental, on a pu constater sous l'influence de l'éphédrine un relâchement des muscles bronchiques et une dilatation des bronches. On s'accorde pour dire que ces effets se produiraient par action à la fois sur les terminaisons sympathiques et sur le centre respiratoire.

f) Une autre substance, *l'atropine*, constitue un exemple remarquable d'une synergie de fonctions chimiques. Elle fait partie d'une série d'alcaloïdes possédant un noyau commun, la tropine. Ce noyau résulte

lui-même de la fusion d'un noyau pyrrolidinique et d'un noyau pipéridique. La tropine est combinée à l'acide tropique. L'acide tropique a une affinité remarquable pour la substance nerveuse dont il inhibe les propriétés. D'autre part, dans le noyau tropine, c'est le noyau pipéridique qui a une action mydriatique considérable. Enfin, une fonction azotée joue le rôle de fixateur sur la substance nerveuse. Par sa constitution, l'atropine est le corps le plus mydriatique que l'on connaisse. On n'a pas pu réaliser la synthèse d'un corps plus fortement mydriatique.

g) Un autre exemple un peu différent est donné par la *nicotine*. A dose suffisante elle est amphotrope. Son action semble s'exercer d'une façon un peu particulière en paralysant les ganglions sympathique ou parasympathiques. Nous savons qu'elle doit cette action paralysante à la présence dans sa molécule à la fois d'un noyau pyridique et d'un noyau pyrrolidique.

Toutes les fonctions chimiques cependant ne sont pas connues physiologiquement. La *pilocarpine*, myotique actif, est constituée par l'union, grâce à un pont méthylé, de deux groupements, un groupement imidazolique et un groupement lactone. Ni l'un ni l'autre, pris séparément, ne possède d'action myotique. Peut-être est-ce tout simplement le résultat de l'union des deux noyaux.

Nous sommes donc déjà relativement avancé dans la connaissance des actions pharmaco-dynamiques de nombreuses fonctions chimiques. Mais il reste encore bien des points obscurs, principalement parce que nous connaissons à peine la constitution chimique du protoplasma. Ce que l'on peut conclure, c'est que la

constitution chimique des substances pharmaco-dynamiques a une importance capitale dans la détermination de leur action physiologique. Quant à savoir si le processus pharmaco-dynamique ultime est un phénomène plutôt physique que chimique ou inversement, nos connaissances actuelles sont trop peu poussées pour prendre un parti ferme.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Réponses pharmacologiques chez les asthmatiques

Nous aurons en vue dans ce chapitre la forme connue sous le nom d'asthme bronchique essentiel. Deux séries de recherches ont abouti à édifier une synthèse pathogénique de l'asthme, synthèse qui n'est d'ailleurs pas forcément définitive.

D'une part, LA PATHOGÉNIE IMMÉDIATE DE L'ACCÈS D'ASTHME est un spasme des muscles de Reissessen suivi d'une hypersécrétion des glandes trachéo-bronchiques. Ce sont là des phénomènes qui se trouvent sous la dépendance du nerf vague, de là l'hypothèse que les asthmatiques sont des vagotoniques.

D'autre part, les travaux de Widal sur l'anaphylaxie sont arrivés à montrer que la crise d'asthme était l'aboutissant d'une crise hémoclasique provoquée par l'introduction accidentelle dans l'organisme d'une protéine à laquelle le sujet est sensible.

Enfin la constatation que chez presque tout asthmatique existe une lésion de l'arbre respiratoire à quelque niveau que ce soit a apporté un troisième élément à la question, élément mis en évidence par Bezançon et de Jong.

De ces trois conditions nécessaires au déclenchement d'une crise d'asthme nous pouvons tirer le mécanisme suivant: chez un sujet présentant la diathèse colloïdoclasique, sensible à une protéine particulière ou à quelque autre poison endogène, dont le centre vaso-constricteur est sensible congénitalement ou sensibilisé par une épine irritative sur l'arbre respiratoire, l'introduction de la substance sensibilisatrice déclenchera la crise d'asthme.

Ce que nous allons examiner, c'est la nature vagotonique des asthmatiques en nous plaçant plus particulièrement au point de vue pharmaco-dynamique.

Pour Hess et Eppinger, lorsqu'ils ont bâti leur syndrome vagotonique, la nature vagotonique des asthmatiques n'était pas douteuse. Les réflexes organo-végétatifs et les épreuves pharmaco-dynamiques leur donnaient, disaient-ils, une réponse ferme. Même l'observation clinique corroborait l'investigation pharmaco-dynamique. Ils trouvaient chez les asthmatiques des signes de vagotonie tels que sudation, dermographisme, ralentissement du pouls, etc. L'éosinophilie était pour eux également une preuve de vagoto-

nie; Bertelli, Falta et Schweger ayant pu provoquer celle-là par des injections de pilocarpine et la faire disparaître par des injections d'atropine. Enfin les bons effets obtenus par l'atropine et l'adrénaline constituaient un dernier argument.

En 1921, M. Camille Lian a de nouveau affirmé la nature vagotonique de la crise d'asthme en se basant sur le réflexe oculo-cardiaque qu'il trouve exagéré dans presque tous les cas et sur les bons effets de la belladone. M. Lian considère d'ailleurs cette vagotonie comme habituelle; au moment de la crise la vagotonie est exacerbée, soit par un choc hémoclasique, soit par une poussée bronchitique, soit par un syndrome trachéo-bronchique ou toute autre cause encore inconnue.

Mais il nous faut dire que rien n'est moins prouvé que la nature vagotonique des asthmatiques. La plupart des expérimentateurs se sont montrés plus réservés et ils ont conclu que leurs résultats expérimentaux étaient contradictoires. C'est en particulier l'opinion de MM. Pasteur Valléry-Radot, Haguenau et Dollfus.

II. — Ces divergences ont été particulièrement nettes pour nous chez trois asthmatiques, dont nous publions par ailleurs les épreuves. Dans un cas il s'agissait d'une malade qui, outre ses crises d'asthme, était atteinte d'aérophagie. L'épreuve à la pilocarpine nous a donné à deux reprises différentes des réponses extrêmement intenses (salivation, sudation, etc.) et a même chaque fois déclenché une crise d'aérophagie. Chez une deuxième malade, nous avons trouvé, le

jour de notre épreuve à la pilocarpine, un réflexe oculo-cardiaque exagéré, la pilocarpine a d'abord réduit le réflexe et au bout de vingt minutes a déterminé des nausées et des vomissements, mais il n'y a eu ni salivation, ni sudation.

Chez un troisième malade, par contre, la pilocarpine n'a déterminé aucun effet apparent net.

Il a paru intéressant à M. Cordier de rechercher chez les asthmatiques, si, par un test préalable on pouvait prévoir à l'avance, la drogue qui pourrait avoir une action plus favorable.

C'était en somme rechercher, par une autre face du problème, la tendance vagotonique ou hypovagotonique des sujets.

Les épreuves les plus simples sont celles du réflexe oculo-cardiaque, du nitrite d'amyle et de l'adrénaline.

De ses nombreuses expériences, il a pu conclure sur les points suivants:

a) Les variations momentanées chez le même sujet sont considérables, selon qu'elles sont examinées en période de crise ou de calme, après un temps plus ou moins long de repos, ou selon les circonstances physiologiques. C'est ainsi que chez ces sujets à parasympathique perturbé l'influence du repas et de la période digestive et surtout celle des règles apporte des différences considérables.

b) Les variations à longue échéance sont parfois encore plus marquées surtout chez les sujets dont l'asthme est en rapport avec le fonctionnement des endocrines. C'est ainsi que chez un malade dont il a publié l'histoire, Bibliographie n° 8, les phases d'hy-

perthyroïdie bouleversent totalement le jeu des réponses habituelles (réflexe oculo-cardiaque, adrénaline, métabolisme basal et test de Goetsch). On peut en rapprocher les variations avec les règles, avec le surmenage intellectuel.

c) Les réactions pharmacodynamiques des sujets sont essentiellement variables: on les relève d'ailleurs chez les sujets normaux. Qu'il s'agisse d'idiosyncrasie, de tonus végétatif personnel ou d'actions endocrines, on voit des sujets asthmatiques présenter dans des circonstances analogues des variations profondes. L'adrénaline et la pilocarpine donnent les plus grandes différences. L'éphédrine a ses intolérants sans qu'on puisse prévoir pour quelles raisons. Or, de la sensibilité pharmacodynamique en quelque sorte, on ne peut pas prévoir quelle sera la sensibilité thérapeutique. Il y a couramment une discordance considérable entre les réactions violentes, pénibles de *l'injection sous-cutanée* du médicament et les résultats favorables obtenus par *ingestion buccale* sur la crise d'asthme ou sur l'état de mal asthmatique.

d) Enfin l'étude du système neuro-végétatif par les autres procédés d'exploration ne renseigne nullement sur l'action des drogues. Il n'y a aucun parallélisme entre les résultats de l'injection ou de l'ingestion buccale de l'adrénaline, de l'éphédrine, de l'atropine et d'autre part réflexe oculo-cardiaque, nitrite d'amyle et Goetsch.

e) Tous ces éléments ne tendent pas à nier formellement l'action élective de ces drogues sur le système neuro-végétatif, mais montrent seulement quelle réserve doit être apportée à l'exploration de ce système

et aux incertitudes des réponses pharmaco-dynamiques. Elles rendent encore plus visible les réactions de chaque sujet suivant la constitution neuro-végétative propre à chacun, suivant les variations momentanées très compréhensibles du point de vue physiologique, suivant l'action des endocrines. Elles ne doivent pas nous décourager dans cette étude, car il est probable qu'à la longue, en multipliant les expériences, on arrivera à isoler les facteurs de variations et à prévoir l'action de telle ou telle drogue.

Mais pour le moment, l'empirisme est malheureusement encore nécessaire.

Au reste, il est bien entendu que l'emploi de ces divers médicaments n'est qu'un élément du traitement de l'asthme, élément tout transitoire, calmant l'accès, comme la morphine calme une douleur et que dans la thérapeutique de l'asthme il ne faut pas perdre de vue que ce sont les causes profondes qu'il faut rechercher. Quels que soient les résultats favorables d'une de ces drogues, leur action s'épuise, les doses doivent être sommées. L'accoutumance s'établit et l'on crée des toxicomanes thérapeutiques après avoir exercé une action favorable transitoire.

On l'a vu, les épreuves pharmaco-dynamiques, sur lesquelles pourtant on avait fondé de grands espoirs, ne nous ont pas donné de réponse précise. La thérapeutique, qui, en même temps qu'elle vise à soulager les malades, constitue un autre mode d'exploration pharmacologique, va peut-être nous fournir des données plus nettes. En effet, les substances paralysantes

du vague comme l'atropine ou celles qui exaltent les fonctions du sympathique comme l'adrénaline, ont donné de bons résultats thérapeutiques soit en faisant avorter une crise déclenchée, soit en espaçant les crises, soit en apaisant la dyspnée. Mais elle nous a simplement confirmé dans cette idée que le terrain neuro-végétatif intervient dans la pathogénie de l'asthme, sans préciser le sens du déséquilibre vago-sympathique. En effet, les anesthésiques généraux tels que la morphine ou le chloral qui ont été employés dans la thérapeutique de la crise d'asthme, n'ont révélé qu'une action sédative habituelle que l'on peut mettre sur le compte de leur affinité pour les centres nerveux. Mais leur action sur la dyspnée asthmatique est bien inférieure à celle des substances à électivité neuro-végétative.

III. — L'idée que les asthmatiques étaient des vagotoniques avait amené tout naturellement à les traiter par l'atropine, substance paralysante du vague au plus haut point. L'atropine avait été préconisée surtout sous forme de belladone. Puis le médicament était un peu tombé dans l'oubli lorsqu'en 1921, dans un article paru dans *la Presse Médicale*, M. Camille Lian rapporta 14 cas d'asthme traités par la belladone. Ces 14 cas n'ont donné que 3 échecs, qui, d'ailleurs, s'expliquent. Une fois, il s'agissait d'une malade morphinomane, une autre fois la dose de belladone n'avait pas été assez forte et enfin dans le troisième cas, il s'agissait d'un pseudoasthme cardiaque. M. Lian attribue les bons résultats obtenus à une action inhibitrice non seulement sur les terminaisons

sensitives, mais aussi motrices du pneumogastrique. Fort de ces observations, il n'hésite pas à déclarer que « la belladone est le médicament de premier plan dans le traitement de l'asthme ». D'autre part, considérant qu'il s'agit d'une hypertonie du vague, il préconise de fortes doses, sous forme de pilules de Trousseau prescrites quotidiennement.

Néanmoins, il considère que l'adrénaline reste le traitement d'urgence de la crise et il conclut que la belladone n'arrête pas les crises déclenchées, mais qu'elle les supprime si on la prescrit quotidiennement pendant une poussée bronchitique ou une période de crises.

C'est l'usage de l'adrénaline qui avait contribué à faire oublier la belladone dans le traitement de l'asthme ou tout au moins à la rejeter au second plan. En effet, la facilité avec laquelle le médecin, appelé la nuit auprès d'un asthmatique en pleine crise, pouvait par une injection sous-cutanée d'adrénaline, arrêter presque immédiatement la dyspnée, avait acquis à ce médicament un renom bien justifié. Puis Bensaude et Hallion, après avoir essayé l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse chez les asthmatiques, eurent l'idée d'associer à dose minime cette substance à l'adrénaline. Ils obtinrent un produit, l'évatmine, dont l'action non seulement se montra supérieure à celle de l'adrénaline sur la crise elle-même, mais qui fut capable également de retarder le retour de nouvelles crises.

IV. — Si l'on voulait parler du mécanisme intime d'action de ces substances, nous pourrions répéter

qu'elles agissent vraisemblablement surtout sur les terminaisons nerveuses et plus particulièrement au niveau de la substance réceptive de Langley. Mais un fait mérite particulièrement d'être retenu, c'est que les muscles bronchiques, au moment de la crise, sont particulièrement sensibles à l'action des substances pharmacologiques. Laignel-Lavastine et Bernal ont rapporté à ce sujet une observation curieuse. Il s'agissait d'un asthmatique qui en était arrivé à augmenter ses doses d'évartmine dans des proportions considérables et qui ne trouvait plus dans le médicament l'apaisement attendu. S'agissait-il d'une accoutumance ? Il est bien probable que non. Tout d'abord le malade avait un psychisme particulier et son asthme s'était compliqué de troubles cardio-rénaux. Mais surtout il n'attendait pas pour pratiquer lui-même son injection que la crise fût déclenchée. Il la poussait dès les prodromes. Ceci tendait à montrer que l'évartmine n'avait pas d'effet préventif et qu'elle n'exerçait son action que sur des bronches en état de spasme. Les faits expérimentaux d'ailleurs militent dans ce sens. Voici schématiquement la méthode employée pour observer les effets broncho-dilatateurs de certaines substances. On utilise des chiens que l'on soumet à la respiration artificielle par insufflation trachéale rythmée. D'un côté on ouvre le thorax. Et on explore les variations d'un lobe pulmonaire par la méthode de Dixon Brodie. Mais si l'on n'a pas soin de mettre les muscles de Reissessen en état de spasme par une substance telle que la muscarine, les effets observés sont à peine sensibles.

Un autre problème non moins complexe était soulevé par le mode d'action de la rétro-pituitrine. Quelques auteurs, Houssay, Boehr, Pick et Frœhlich, s'appuyant sur une série d'expériences pratiquées avec des cobayes, avaient décrit une action bronchostricitive des extraits hypophysaires. Houssay avait même affirmé que l'on pouvait, par une injection d'extrait hypophysaire, provoquer des crises chez des asthmatiques. Il peut s'agir d'une question de doses, celles employées par les auteurs pouvant être supérieures à celles des ampoules d'évatomine. Nous savons, en effet, que les substances pharmacodynamiques ont des effets variables avec les doses employées. Il semblait cependant difficile d'admettre que l'extrait d'hypophyse sensibilisait les organes à l'adrénaline et ajoutait simplement son action. Dernièrement Hallion a proposé un mécanisme différent. Pour lui, l'extrait d'hypophyse agirait par un mécanisme circulatoire. Il s'opposerait à la congestion passagère du poumon provoquée par l'adrénaline.

Une dernière substance est venue s'ajouter récemment à la thérapeutique de l'asthme. Elle agit dans le même sens que l'adrénaline, c'est-à-dire comme une substance sympathico-tonique, mais avec des modalités différentes. La plupart des auteurs lui reconnaissent une action moins marquée que celle de l'adrénaline. Ses effets ne se font guère sentir que sur des crises d'intensité moyenne. Mais dans ces cas, l'éphédrine possède une action préventive, elle est capable d'arrêter la crise et son action est plus durable que celle de l'adrénaline. D'autre part, les auteurs ont insisté sur ses bons effets dans les cas d'asthme qui re-

connaissent une origine nasale. Là n'est pas seulement son intérêt. Administrée par la bouche elle ne perd pas ses effets au contact du suc gastrique. Elle s'administre à doses plus élevées donc plus maniables et ses inconvénients sont minimes.

Le problème de la nature vagotonique des asthmatiques n'est pas résolu par la thérapeutique. Au contraire, celle-ci a soulevé une nouvelle hypothèse d'après laquelle l'accès d'asthme pourrait bien être dû à une hypotonie du sympathique et ceci parce que les substances qui excitent le sympathique ont d'heureux effets sur la crise d'asthme. Ce qu'il faut retenir c'est que les asthmatiques ont leur système neuro-végétatif perturbé. Reste à dire et à prouver dans quel sens.

CHAPITRE II

Réponses pharmacologiques chez les Emphysémateux

I. — Pendant longtemps les auteurs expliquèrent LA PATHOGÉNIE DE L'EMPHYSÈME par des théories purement mécaniques. L'objet des discussions était de savoir si l'emphysème était dû à une inspiration ou à une expiration exagérée, un excès de pression déterminant la dilatation des alvéoles pulmonaires. Toutes les causes amenant des mouvements respiratoires énergiques, toutes les causes provocatrices de dyspnées étaient alors invoquées dans l'étiologie de l'emphysème. Tous les auteurs citaient la profession de souffleur de verre, les différentes affections pulmonaires. L'asthme venait en première ligne.

Les enseignements de l'anatomie pathologique suffirent à montrer l'insuffisance de ces théories. L'emphysème dans sa forme habituelle, indépendamment de la forme hypertrophique décrite par Laennec sous le nom d'hypertrophie pulmonaire, n'est pas qu'une

dilatation des alvéoles pulmonaires. Il s'accompagne d'une atrophie des cloisons interalvéolaires, épithélium, capillaires, tissu conjonctif, fibres élastiques. Cette atrophie peut être due à une dystrophie congénitale, ce qui expliquerait la fréquence de l'emphysème chez les individus de la famille neuro-arthritique. L'atrophie peut être causée aussi par un processus inflammatoire, dont le plus fréquent serait la bronchite chronique. Dans les emphysèmes consécutifs à une typhoïde, à une fièvre récurrente, à une scarlatine, à une diphtérie maligne sans qu'il y ait eu de complication pulmonaire précédente, Mya fait intervenir des troubles trophiques par lésion du nerf vague.

II. — Désormais, la notion des RAPPORTS DE L'ASTHME ET DE L'EMPHYSEME se modifia. L'emphysème n'apparut plus comme la conséquence directe de l'asthme, mais on se demanda si la bronchite avec emphysème ne pouvait pas constituer une épine irritative. Le problème serait renversé et la sclérose pulmonaire avec emphysème conditionnerait l'apparition de la crise d'asthme. C'est l'opinion de Bezançon et I. de Jong.

Allant plus loin, Bezançon et ses élèves en arrivèrent à ce qu'ils ont appelé « le démembrement de l'emphysème ». Pour eux, de nombreux diagnostics d'emphysème ne correspondent pas à la réalité des faits et ils excluent de cette catégorie de nombreux malades.

Tout d'abord avec Bard, ils considèrent que l'emphysème atrophique généralisé est extrêmement rare. C'est cette forme qui s'accompagne d'une hérédité si-

milaire et qui est congénitale. Elle est due à une diminution fonctionnelle du poumon par atrophie mutilante des tissus de soutien de la cavité aérienne. Ce serait la seule forme d'emphysème vrai.

Ils en séparent les emphysèmes dus aux scléroses pulmonaires de quelque origine que ce soit (tuberculose fibreuse, broncho-pneumonies traînantes, intoxications par les gaz de combat, etc.). Ces emphysèmes seraient partiels et constitueraient une *hypertrophie pulmonaire compensatrice*.

D'un autre côté, ils considèrent les facteurs souvent invoqués trop exclusivement dans la pathogénie de l'emphysème. Ce sont la calcification des cartilages costaux comme dans la théorie de Freund, l'ankylose des articulations costo-vertébrales, l'altération du diaphragme, celle-ci d'ailleurs due à des causes variées (insuffisance de la paroi abdominale, ptoses viscérales, symphyse pleurale, congestion des bases). Les phénomènes peuvent, en effet, s'observer chez des emphysémateux, ils constituent alors des causes d'aggravation. Mais ils peuvent aussi exister en dehors de l'emphysème et n'en constituent par conséquent pas des signes propres.

Déjà dans un article paru précédemment en 1923 dans le *Journal de Médecine de Lyon*, notre Maître, le Docteur Cordier, s'était élevé contre la conception de l'emphysème maladie, pour se ranger à l'idée de l'emphysème syndrome. Il montrait l'erreur de vouloir enfermer l'emphysème dans une classification pathogénique alors que toutes les notions que nous possédons sur son mécanisme de production sont incertaines. Il montra, en particulier, que rien ne permet-

taut d'opposer l'emphysème d'origine scléreuse et l'hypertrophie pulmonaire de Laennec ou emphysème vicariant; on n'a pas trouvé le critère histologique suffisant et *il est difficile d'admettre la bulle d'emphysème comme un phénomène de compensation bien-faisante.*

Avec Bezançon et de Jong, il admet une conception éclectique où l'on accepte « un sage mélange de lésions trophiques et de lésions locales, où la tuberculose prend la plus large part ».

Bezançon attire l'attention sur le broncho-spasme et le catarrhe bronchique comme facteur aggravant la dyspnée. Il montre que de nombreux emphysèmes sont améliorés, disparaissent même par la médication antispasmodique et expectorante. C'est le cas des phénomènes d'emphysème que l'on observe après les crises d'asthme et qui seraient dus à un reste de contraction des muscles de Reissessen. Cet emphysème, disons-le en passant, est à distinguer de celui que nous avons considéré comme pouvant créer une épine irritative. Il est d'ailleurs passager. Ce serait aussi le cas pour ces individus dyspnéiques sans antécédents asthmatiques, présentant des signes d'emphysème qui disparaissent avec la belladone ou l'adrénaline.

Pour toutes ces raisons, il semble bien qu'indépendamment de tout phénomène asthmatique vrai, le tonus neuro-végétatif puisse être modifié par l'irritation que provoque la lésion d'emphysème sur les terminaisons pulmonaires du nerf pneumogastrique. C'est une idée à *priori* et c'est elle qui nous a conduit à pratiquer chez des emphysémateux des épreuves

pharmacodynamiques. Nous les avons soumis aux épreuves habituelles (pilocarpine, atropine, adrénaline, éphédrine).

*
**

III. — Mais si l'INVESTIGATION PHARMACOLOGIQUE a été largement pratiquée déjà chez les asthmatiques, il ne semble pas qu'elle l'ait été chez les emphysémateux. Ce chapitre sera donc la discussion des résultats que nous avons obtenus.

Nous les publions dans un tableau à la suite de ce chapitre. On pourra voir que nous avons pris les réflexes oculo-cardiaques avant de pratiquer les injections de substances pharmacologiques — les réflexes ont été variables chez un même sujet. Mais jamais nous n'avons trouvé de réflexe exagéré, deux fois même il a été inversé. Les variations obtenues à la suite des diverses injections ont été minimales et nous ne pouvons pas dire que nous ayons observé une exagération du réflexe oculo-cardiaque par l'une ou l'autre des substances. Nous pouvons signaler cependant qu'une fois l'adrénaline a inversé un réflexe normal auparavant. Le même fait s'est produit deux fois avec l'éphédrine. Mais le fait s'est produit également dans un cas avec la pilocarpine.

Un autre fait nous a frappé, c'est que la pilocarpine n'a déterminé de salivation ou de sudation chez aucun de nos emphysémateux. Or, ce signe ne nous avait jamais manqué lors de notre première série d'expériences.

La tension artérielle se trouvait habituellement à des chiffres moyens, mais elle a été très peu influen-

cée et dans des sens très divers, ne correspondant pas toujours au résultat auquel on aurait pu s'attendre.

Le pouls a été peu modifié dans sa fréquence, soit dans un sens, soit dans l'autre. Mais ce qui nous a frappé c'est que plus d'une fois nous l'avons trouvé rapide.

De ces remarques, nous croyons pouvoir déduire que les malades que nous avons examinés n'étaient pas des vagotoniques; l'épreuve à la pilocarpine, le réflexe oculo-cardiaque en font foi. Peut-être même certains étaient-ils légèrement sympathicotoniques. Nous nous basons pour avancer cette hypothèse sur la rapidité du pouls dans certains cas, ainsi que sur l'inversion du réflexe oculo-cardiaque provoqué une fois par l'adrénaline et deux fois par l'éphédrine. Cette substance est, en effet, beaucoup moins sympatho-mimétique que l'adrénaline et nous l'avons employée à des doses moindres que celles indiquées habituellement. Cette constatation ne ferait donc que renforcer notre hypothèse.

IV. — Ce qu'il nous importait aussi de connaître c'était L'ÉTAT DES MUSCLES BRONCHIQUES. Or, s'il est facile de mettre en évidence, sur un animal dont on ouvre le thorax, l'état de la musculature bronchique, il va sans dire que chez les malades il n'en est pas de même. Tout au plus peut-on, au cours de l'épreuve pharmaco-dynamique, étudier le rythme respiratoire. Nous nous sommes alors adressé à la thérapeutique. Nous avons mis tous nos malades à la médication par l'atropine, puis par l'éphédrine. Nous avons eu soin d'employer des doses faibles. En effet, à doses fortes,

il est possible que ces substances agissent sur le centre respiratoire. Mais on connaît leur affinité pour les terminaisons nerveuses et leur action s'exerce d'abord à ce niveau. Aux doses que nous avons employées et par la bouche, nous n'avions pas à craindre d'action centrale.

Dans tous les cas, la dyspnée a beaucoup diminué, laissant au malade un état de bien-être général marqué. La sédation de la dyspnée dans ces conditions nous conduit à penser que la musculature bronchique se trouvait en état de spasme.

L'atropine a manifesté ses effets habituels secondaires; sécheresse de la bouche et paralysie de l'accommodation. L'éphédrine ne nous a pas donné de tels inconvénients. Cependant, si nous n'avons pas observé les petits accidents signalés souvent, tels que nausées ou palpitations, il s'est produit chez deux malades un état saburral des voies digestives qui a d'ailleurs disparu au bout de quelques jours.

TABLEAU II. — Sujets Emphysémateux.

Nom	Drogue	Dose	POULS				TENSION				R. O. C.			OBSERVATIONS
			avant	après			avant	après			avant	après		
				10'	20'	30'		10'	20'	30'		10'	20'	
C...	Pilocarpine...	1 cgr.	84	84	88	14½/40½	45½/41	46/41	43½/41	76 — 8	80 — 4	80 — 8	Pas ou à peu près pas de transpiration avec la pilocarpine. Mais on a observé des palpitations avec la pilocarpine, l'atropine et l'adrénaline. Avec cette dernière drogue les palpitations ont été moins accentuées qu'avec les deux premières.	
	Atropine.....	1 mgr.	76	72	68	45½/41	46/41	46/41	47/42	76 — 0	68 — 4	68 — 0		
	Adrenaline.....	½ mgr	84	72	70	45, 10½	18, 11	17/40	17½ 14	76 — 8	72 — 0	76 — 4		
	Ephédrine.....	5 mgr	84	88	84	14, 11	15, 10	16/41	16, 11	80 — 4	84 — 4	84 — 0		
F...	Pilocarpine.....	1 cgr.	60	68	64	72	10 8	10 7	10½ 7	41/7	56 — 4	60 — 8	A la suite de l'injection d'éphédrine le malade est mis 12 jours à la médication par l'éphédrine per os. Pendant les 4 premiers jours, malades, essoufflements, état subarral, des voix digestives, puis amélioration très nette.	
	Atropine.....	1 mgr.	64	68	56	56	11 7	10 7	10 7	64 — 0	52 — 46	52 — 4		
	Adrenaline.....	½ mgr.	64	68	76	64	10 8	10½ 6	11, 6	56 — 8	68 — 0	64 — 12		
	Ephédrine.....	5 mgr	68	64	64	56	11½ 8	11½ 8	12½ 8	60 — 8	56 — 8	60 — 4		
M...	Pilocarpine.....	1 cgr.	84	80	80	80	17½ 10	17, 10	17, 10	88 — (+4)	84 — (+4)	76 — 4	Amélioration par l'éphédrine. Essoufflement diminué au bout de 15 jours	
	Atropine.....	1 mgr	68	60	72	76	15 10	16 10	13/9½	64 — 4	56 — 4	60 — 42		
	Adrenaline.....	½ mgr.	68	60	64	60	15, 10	16/10	17/10	64 — 4	60 — 0	60 — 0		
	Ephédrine.....	5 mgr.	64	64	64	64	19 11	18 11	17 10	64 — 0	60 — 4	56 — 8		
P...	Pilocarpine.....	1 cgr.	96	92	96	92	10½ 7½	9 7	9½ 7	88 — 8	92 — 0	92 — 4	L'épreuve à l'atropine détermine des extra-systoles au bout de 30'. L'éphédrine calme la dyspnée. A l'autopsie on trouve une simplification du péri-corde. Il n'y avait aucun signe clinique.	
	Atropine.....	1 mgr.	92	92	104	104	10½ 7	9½ 7	9 7	84 — 4	93 — (+4)	96 — 8		
	Adrenaline.....	½ mgr.	84	88	88	92	10 7	9 7	10 7	88 — (+4)	84 — 4	92 — (+4)		
	Ephédrine.....	5 mgr	88	80	81	81	11½ 8	10/8	10½, 7½	75 — 42	80 — 0	80 — 4		
G...	Ephédrine.....	5 mgr.	92	76	76	76	17 11	15 0	15 0	84 — 8	30 — (+4)	76 — 0	72 — 4	

(4) Voir tableau n° 4, N. B. page 50.

(4) Voir tableau n° 1, N. B. page 50.

TABLEAU I.

Nom	Droque	Dose	POULS				TENSION				R. O. C.				OBSERVATIONS
			avant	10' après	20' après	30' après	avant	10' après	20' après	30' après	avant	10' après	20' après	30' après	
B...	Pilocarpine .	4 cgr.	118/120	112/120	107/120	102/120	11/8	12 1/2 / 7	10/7	9 1/2 / 6 1/2	100 - 48	88 - 32	103 - 4	104 - 16	20' après l'injection de pilocarpine sensation de chaleur avec transpiration abondante.
	Atropine . . .	4 mgr.	104/112	100/96	97/102	94/107	12 1/2 / 6	9/7	9 1/2 / 7	10/7	100 - 4	112 - 20	80 - 20	84 - 12	
	Adrenaline . . .	1/2 mgr.	112/120	128/132	111/120	106/117	11 1/2 / 5	10/6	11 1/2 / 7	10/6	108 - 4	116 - 4	120 - 8	120 - 12	
	Ephédrine . . .	5 mgr.	97/100	105/100	101/100	98/108	10 1/2 / 7	9 1/2 / 7	10/8	10/8	84 - 12	88 - 12	88 - 20	92 - 8	
C.	Pilocarpine . . .	4 cgr.	112/120	120/120	107/120	102/120	11/7 1/2	10/7	10/7	11/7	100 - 42	116 - 4	108 - 12	108 - 12	15' après l'injection de pilocarpine chaleur, 20 minutes après l'injection TRANSPIRATION.
	Atropine	4 mgr.	104/108	108/104	97/102	94/107	10/5	9/7	9/7	9/6	92 - 42	104 - 4	96 - 12	92 - 8	
	Adrenaline . . .	1/2 mgr.	112/112	112/130	109/120	106/117	9/6	12/7	9/7	10/7	108 - 4	93 - 6	80/32	116 - 14	
	Ephédrine . . .	5 mgr.	120/112	112/108	107/108	104/112	10/7	10/8	10 1/2 / 6 1/2	10/7	116 - 4	100 - 42	104 - 8	108 - 0	
F.	Pilocarpine . . .	1 cgr.	96/112	108/108	105/108	102/108	12 1/2 / 8	13 1/2 / 6	13/6	12/5	72 - 24	104 - 8	96 - 12	96 - 1	10' après l'injection de pilocarpine transpiration
	Atropine	4 mgr.	84/88	88/92	85/92	82/92	13/6	12 1/2 / 6	12 1/2 / 7	11 1/2 / 5	76 - 8	68 - 4	84 - 4	80 - 12	
	Adrenaline . . .	1/2 mgr.	96/88	88/100	85/100	82/100	12 1/2 / 4 1/2	12 1/2 / 4	13/5	12 1/2 / 6	84 - 12	84 - 4	84 - 4	96 - 4	
	Ephédrine	5 mgr.	92/90	90/100	88/100	85/100	13 1/2 / 6 1/2	12 1/2 / 7 1/2	12 1/2 / 6 1/2	12 1/2 / 7	88 - 4	96 - 0	92 - 16	92 - 8	
X...	Pilocarpine . . .	1 cgr.	68/80	92/92	88/92	85/92	9/5	10 1/2 / 7	10 1/2 / 7	10 1/2 / 7	56 - 42	76 - 4	88 - 4	88 - 4	15' après l'injection de pilocarpine transpiration.
	Atropine	1 mgr.	72/72	72/64	70/64	68/64	9 1/2 / 6	9 1/2 / 7	10/7	9 1/2 / 6	68 - 8	72 - 0	68 - 4	60 - 4	
	Adrenaline . . .	1/2 mgr.	72/80	80/84	78/84	76/84	9 1/2 / 6	10/6	10 1/2 / 5 1/2	11/7	68 - 4	80 - 4	80 - 0	80 - 4	
	Ephédrine	5 mgr.	80/76	72/84	70/84	68/84	10/5	10/6	9 1/2 / 6 1/2	9 1/2 / 6 1/2	76 - 4	76 - 0	76 - 4	80 - 4	
O...	Pilocarpine . . .	4 cgr.	97/112	118/110	112/110	108/110	13/7	12/7	10/4	12 1/2 / 7	112 - 4	124 - 4	112 - 4	124 - 4	15' après l'injection de pilocarpine transpiration. L'injection d'adrénaline entraîne des changements dans les nombres obtenus à déterminé la valeur de la face très accentuée, avec palpitations pénibles. Au niveau de la piqure zone de vaso-contraction de forme ovale d'une étendue d'environ 4 cm. contrastant par sa couleur blanche avec la peau environnante.
	Atropine	1 mgr.	88/88	88/88	88/88	88/88	12/7	10/6	11/6	11/6	84 - 8	88 - 0	10 - 4	84 - 12	
	Adrenaline . . .	1/2 mgr.	96/112	112/128	108/128	104/128	11/7	13/7	12/5	12/4	112 - 4	113/120	128 - 0	120 - 8	
	Ephédrine . . .	5 mgr.	72/92	92/88	88/88	85/88	12 1/2 / 7	12 1/2 / 7	11 1/2 / 6	11 1/2 / 6	84 - 8	88 - 4	88 - 8	88 - 0	

N. B. — Une notation telle que celle-ci : 112 — (+ 46) indique un réflexe oculo-cardiaque inversé.
R. O. C. = Réflexe oculo-cardiaque.

TABLEAU III. — *Asthmatiques.*

Nom	Drogue	Dose	P O U L S				T E N S I O N				R. O. C.				OBSERVATIONS
			avant	10' après	20' après	30' après	avant	10' après	20' après	30' après	avant	10' après	20' après	30' après	
C...	Pilocarpine	1 cgr	72	18 minutes après 72	10 x	18' après 9/7	TA 14/8				68 — 4	?	?	?	Les 2 épreuves à la pilocarpine déterminent une crise d'asthme. Il a été impossible par ce fait de les mener au bout. Elles ont été pratiquées à 8 jours d'intervalle. L'ingestion d'éphédrine a déterminé un état subnormal des voies digestives.
	Atropine	1 mgr	80	84 104 108	10 6	9/7	9/7	8 1/2/7			80 — 0	8 1/2 — 0	10 1/2 — 0	10 1/2 — 4	
	Adrenaline	1/2 mgr.	76	80 72 72	14 7	9 1/2/7	10/7	10/7			64 — 12	72 — 8	80 — 8	76 — 4	
	Ephédrine	5 mgr.	72	72 68 68	9 6	10 1/2/7	10 6	9 1/2/6			72 — 0	64 — 4	72 — (+4)	64 — 4	
	Pilocarpine	1 cgr.	84	120 108 ?	10 1/2/2	10 1/2/6	11 5	?			84 — 0	108 — 12	108 — 0	?	
B ..	Pilocarpine	1/2 cgr.	100	9 100 ?	10 1/2/8	12 6	12 1/2, 6 1/2	?			60 — 10	68 — 2 1/2	60 — 40	?	L'épreuve à la pilocarpine a déterminé des nausées et des vomissements qui sont apparus 20' après l'injection.
	Atropine	1/2 mgr	88	72 92 8	10 1/2, 5	13 8 1/2	10 6	10 1/2 8			80 — 8	60 — 4 1/2	64 — 20	80 — 8	
	Adrenaline	1/4 mgr.	88	84 84 84	12 1/2/9 1/2	12 8	12 1/2 7	13 7 1/2			66 — 22	80 — 4	60 — 24	64 — 20	
	Ephédrine	1 cgr., 5	88	92 88 88	1 1/7	12 8	13 8	13 8			60 — 28	72 — 20	64 — 20	64 — 24	
P...	Pilocarpine	1 cgr.	84	92 92 96	10 5	10 1/2	9 1/2 5	10 5			80 — 4	92 — 0	92 — 0	92 — 4	Après l'injection de pilocarpine, pas de sudation ni de salivation.
	Atropine	1 mgr	100	92 104 108	10 1/2 6	8 5	9 1/2 6	10 5			92 — 8	88 — 4	96 — 8	100 — 8	
	Adrenaline	1/2 mgr	88	88 88 84	10 6	9 1/2 5	9 1/2 5	9 1/2 5			84 — 4	84 — 4	88 — 0	88 — (+4)	
	Ephédrine	3 cgr.	68	76 8 80	9 1/2, 6	9 5	9 5	10 6			64 — 4	63 — 8	76 — 4	80 — 0	

(4) Voir tableau n° I. N. B. Page 50.

Conclusions

I. — L'administration à des asthmatiques et à des emphysémateux de quelques drogues (atropine, éphédrine, adrénaline) incontestablement actives et souvent favorables, manque d'un contrôle expérimental. D'une part, tout en ayant des actions différentes, elles sont parfois essayées au hasard. D'autre part, elles doivent être employées avec circonspection, sous peine de rendre ces malades esclaves de leur médicament. Pour les employer avec des indications précises, suivant l'état du tonus nerveux, suivant l'état endocrinien des sujets, peut-on trouver des critères cliniques basés sur leur mode d'action physiologique?

II. — Actuellement, les théories classiques sur le mode d'action des substances pharmaco-dynamiques sur le sympathique se ramènent essentiellement à deux. Une théorie physique et une théorie chimique, la première réunissant en sa faveur le plus grand nombre d'arguments. Les substances agiraient sur les synapses ganglio-ganglionnaires ou ganglio-tissulaires, en modifiant leur état électronique.

III. — La théorie chimique invoque la formation, entre la substance protoplasmique et la substance

agissante, d'un corps nouveau qui expliquerait les modifications fonctionnelles des cellules sympathiques. La présence de certains noyaux chimiques dans la molécule des substances correspondrait à des actions physiologiques déterminées. Mais cette constitution chimique n'interviendrait, qu'en entraînant avec elle pour le corps envisagé des propriétés physiques particulières.

IV. — Chez les sujets indemnes d'asthme ou d'emphysème, les épreuves pharmaco-dynamiques de différentes substances ont manifesté leurs effets habituels (salivation, sudation, accommodation, myosis, mydriase, etc.). Mais en ce qui concerne le pouls, la tension artérielle, le réflexe oculo-cardiaque, les substances employées se sont montrées plus ou moins amphotropes, sans action nette sympathicotrope ou parasymphaticotrope.

V. — Le cas de l'éphédrine est particulièrement intéressant. Sympathicotrope, d'après les modifications du réflexe oculo-cardiaque, elle ne semble pas vasoconstrictive si l'on considère ses effets sur la tension artérielle. Les résultats correspondent à ce qu'on pouvait déduire de sa formule chimique où l'on ne trouve pas le noyau vaso-constricteur.

VI. — La variabilité des réponses physiologiques est extrême d'un sujet à l'autre avec la même drogue. Rien ne permet donc de prévoir physiologiquement quelle sera sa réponse pharmaco-dynamique et surtout clinique, et quand la première est normale, la

seconde est parfois toute différente. L'exploration pharmacodynamique est donc, comme on pouvait s'y attendre d'ailleurs, le plus souvent illusoire, avec nos moyens actuels d'investigation.

VII. — Chez les emphysémateux, les résultats semblent montrer que le système organo-végétatif est moins facilement excitable que chez les autres sujets. Les chiffres globaux montrent des différences moins appréciables. Et surtout la pilocarpine dont l'action est si sensible habituellement n'a jamais déterminé de sudation ou de salivation appréciable.

L'éphédrine s'est révélée sédative de la dyspnée. Elle a également amélioré l'état général des malades.

L'atropine a donné des résultats sensiblement équivalents.

L'une et l'autre de ces substances ont des inconvénients. L'éphédrine administrée par ingestion a déterminé chez deux malades un état saburral des voies digestives. L'atropine a manifesté ses inconvénients habituels (sécheresse de la bouche), mais aux doses employées n'a pas donné de troubles de l'accommodation.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	PAUL COURMONT.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 9 Octobre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

1. L. BARD. — Les données générales de la pathologie du sympathique. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1926.
2. L. BECO et L. L. PLUMIER. — Recherches expérimentales physiologiques cardio-vasculaires et diurétique de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse (pituitrine) chez le chien. *Presse Médicale*, 12 juillet 1913.
3. R. BENSAUDE et L. HALLION. — La médication adrénalino-hypophysaire de l'asthme. *Presse Médicale*, 8 avril 1918.
4. LÉON BINET. — L'action de l'adrénaline sur le tube gastro-intestinal. *Presse Médicale*, 5 août 1918.
5. L. CHEINISSE. — La vagotonie. *La Semaine Médicale*, 20 novembre 1912.
6. Robert CLÉMENT. — Le démembrement de l'emphyseme. *Presse médicale*, 26 décembre 1928.
7. V. CORDIER. — Quelques types cliniques d'emphysémateux. Méthodes d'examen, diagnostic différentiel, indications thérapeutiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 1923.
8. — Recherches personnelles sur le métabolisme basal dans quelques affections autres que le goitre. *Journal de Médecine de Lyon*, 1929.
9. — Notes pratiques sur le métabolisme basal. *Journal de Médecine de Lyon*, 1929.

10. CORDIER et P.-L. MOUNIER-KUHN. — Asthme et glandes endocrines. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1927.
11. CORDIER et VERRIÈRE. — Du mode d'action chez les asthmatiques et les emphysémateux de quelques médications (atropine, éphédrine, adrénaline). *Journal de Médecine de Lyon*, 1930.
12. — Y a-t-il des tests cliniques de l'action de l'éphédrine, de l'atropine, de l'adrénaline chez les asthmatiques? *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, octobre 1930.
13. DANIELOPOLU. — Principes de physio-pathologie végétative. *Presse Médicale*, 7 février 1925.
14. — Principes de thérapeutique végétative. *Presse Médicale*, 20 mai 1925.
15. — Les trois lois fondamentales qui régissent le fonctionnement du système nerveux végétatif à l'état normal et pathologique. *Presse Médicale*, 26 décembre 1928.
16. J. DANYSZ. — Traitement anti-anaphylactique de l'asthme, de certaines dermatoses et des troubles gastro-intestinaux. *Presse Médicale*, 18 juillet 1918.
17. Edouard FRIEDBERG. — Die pharmakologische Funktionsprüfung des Nerven-systems im Kindesalter. Stuttgart, Ferdinand Enke.
18. E. GLEY. — Quatre leçons sur les sécrétions internes.
19. — Traité élémentaire de physiologie. Paris, Baillière, 1920.
20. A.-C. GUILLAUME. — Le sympathique et les systèmes associés. Paris, Masson, 1921.
21. — Les appareils organiques locaux. *Presse Médicale*, 29 octobre 1921.
22. L. HALLION. — La physiologie pathologique de l'accès d'asthme. *Revue pratique de Biologie appliquée à la clinique et à la thérapeutique*, novembre 1929.

23. — La médication hormonale de l'accès d'asthme et son mécanisme d'action. *Revue pratique de biologie appliquée à la clinique et à la thérapeutique*, décembre 1929.
24. HOUSSAY. — Action antagoniste de l'adrénaline et des extraits hypophysaires sur les bronches. *Presse Médicale*, 7 octobre 1918.
25. HUGOUNENQ et FLORENCE. — Principes de pharmacodynamie, 1928.
26. JANUSCHKE et POLLAK. — Pharmacologie de la musculature bronchique. *Presse Médicale*, 21 septembre 1912.
27. LAIGNEL-LAVASTINE. — Définition du sympathique. *Gazette des Hôpitaux*, 24 juin 1913.
28. — Considérations générales sur la thérapeutique du sympathique. *Biologie Médicale*, juillet-août, 1923.
29. LAIGNEL-LAVASTINE et BERNAL. — Pendaïson d'un asthmatique réduit brusquement dans l'usage de l'évatminé. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, Séance du 24 janvier 1930.
30. René LERICHE. — De la sympathectomie périartérielle et de ses résultats. *Presse Médicale*, 10 septembre 1917.
31. René LERICHE et René FONTAINE. — Faits chirurgicaux pour servir à la critique des théories actuelles de la vaso-motricité. *Presse Médicale*, 16 avril 1927.
32. — Recherches expérimentales sur l'innervation vaso-motrice. *Presse Médicale*, 6 juillet 1927.
33. Camille LIAN. — L'asthme syndrome d'hypertonie pneumogastrique dont le traitement de choix est la belladone. *Presse Médicale*, 17 décembre 1921.
34. M. MALIBRAN. — Mécanisme de l'emphysème pulmonaire. *Presse Médicale*, 3 septembre 1904.

35. — Mécanisme de l'emphysème pulmonaire. *Presse Médicale*, 5 octobre 1912.
36. A. MANQUAT. — Précis de thérapeutique. Paris, Bailière, 1923.
37. MARFARI. — Traitement de l'asthme nerveux. *Presse Médicale*, 5 août 1918.
38. A. MARTINET. — Mécanisme des médications anti-asthmiques. *Presse Médicale*, 3 avril 1912.
39. — Action comparée de l'adrénaline et du principe actif de lobe postérieur de l'hypophyse sur les organes à muscles lisses. Quelques considérations sur les relations de l'hypophyse avec le système nerveux. *Presse Médicale*, 30 novembre 1912.
40. Alexandre MAZERAN. — Les syndromes neuro-végétatifs: sympathicotonie, vagotonie. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juillet 1922.
41. P.-L. MOUNIER-KUHN. — Asthme et glandes endocrines. *Thèse de Lyon*, 1926.
42. J. MOUZON. — L'éphédrine. *Presse Médicale*, 10 septembre 1927.
43. PACHON. — Rapport du XVII^e Congrès français de Médecine. Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines. *Presse Médicale*, 13 octobre 1923.
44. P.-L. PAGNIEZ et A. ESCALIER. — A propos de l'innocuité du traitement adrénalinique prolongé chez certains asthmatiques. *Société Médicale des Hôpitaux*, Séance du 23 avril 1926.
45. Pasteur VALLÉRY-RADOT et Pierre BLAMOUTIER. — L'éphédrine dans le traitement de l'asthme. *Société Médicale des Hôpitaux*, Séance du 20 juillet 1928.

46. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, Pierre BLAMOUTIER et Paul GIROUD. — Traitement de l'asthme, du coryza spasmodique et du rhume des foins par injections intradermiques d'une solution concentrée de peptone. *Presse Médicale*, 16 décembre 1925.
47. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, Pierre BLAMOUTIER et ROUQUÈS. — Cessation de certaines crises d'asthme anaphylactique par la saignée. *Société Médicale des Hôpitaux*, Séance du 13 juillet 1928.
48. PASTEUR VALLÉRY-RADOT et François CLAUDE. — Méthodes nouvelles de traitement de l'asthme bronchique. *Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*.
49. M. PÉHU et A. MESTRALLET. — Sur l'asthme bronchique de l'enfance, son étiologie, sa symptomatologie, son évolution. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 février 1929.
50. M. PÉHU et J. VALIN. — L'état actuel du problème de l'asthme bronchique essentiel. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 octobre 1930.
51. PERRIN et A. HAMS. — Rapports du sympathique et des glandes endocrines en pathologie. XVII^e Congrès français de Médecine. *Presse Médicale*, 13 octobre 1923.
52. M. PETZETAKIS. — La phase stimulatrice de l'atropine. *Presse Médicale*, 4 décembre 1916.
53. A. POLICARD. — Précis d'histologie physiologique.
54. ROGER et BINET. — Traité de physiologie, t. IV, Sécrétions internes.
55. ROGER-WIDAL-TEISSIER. — Nouveau traité de Médecine. Paris, Masson, 1923.
56. SÉDILLOT. — Essai pathogénique sur la crise d'asthme. *Monde Médical*, 1927.
57. SERGENT. — Traité de pathologie médicale. Paris, Maloine, 1921.

58. TRENDELENBOURG Paul. — Recherches physiologiques et pharmacologiques sur la musculature bronchique. *Presse Médicale*, 30 novembre 1912.
 59. Jacques VALIN. — Le rôle du terrain dans l'asthme bronchique. *Thèse de Lyon*, 1929-30.
 60. Maurice VERNET. — La sensibilisation anaphylactique. Asthme et coryza spasmodiques. Paris, Presses Universitaires de France.
 61. *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*. Paris, Asselin et Masson, 1884, t. 92 et 93.
 62. Quelques travaux récents sur l'asthme. *Presse Médicale*, 18 février 1918.
 63. Etude pharmaco-dynamique de l'éphédrine naturelle et de ses dérivés. *Revue d'éphédrinothérapie des Laboratoires Béral*, juin 1930.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
HISTORIQUE.	13

PREMIERE PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — La pharmacologie générale du sympathique.	17
<i>Chapitre II.</i> — La pharmacologie du sympathique et les produits endocriniens	33
<i>Chapitre III.</i> — La pharmacologie du sympathique et la chimie	43

DEUXIEME PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — Réponses pharmacologiques chez les asthmatiques	51
<i>Chapitre II.</i> — Réponses pharmacologiques chez les emphysémateux.	63
CONCLUSIONS.	73
BIBLIOGRAPHIE.	77



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

42, QUAI GAILLÉTON

LYON



